



Title	Abnormal White Matter Microstructure in the Limbic System Is Associated With Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders
Author(s)	Sato, Akemi
Citation	大阪大学, 2022, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/89507
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

氏 名 (佐 藤 明 美)

論文題名

Abnormal White Matter Microstructure in the Limbic System Is Associated With
Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders
(結節性硬化症関連神経精神症状と大脳辺縁系白質微細構造異常との関連)

論文内容の要旨

目的：結節性硬化症(Tuberous sclerosis complex ; TSC)は遺伝子変異(TSC1/TSC2)によりmTOR pathwayの過剰亢進が起こり、全身の様々な器官に過誤腫が生じる疾患である。主な神経症状にはてんかんや結節性硬化性関連神経精神症状(TSC-associated neuropsychiatric disorders; TAND)があるが、TANDと関連する特定の脳領域は不明である。TSCのDTI先行研究には、脳梁と神経学的症状との関連についての報告が多く、辺縁系白質と情緒・行動面との関連を検討したものはない。本研究ではDiffusion tensor imaging(DTI)を用いてTSC被験者の辺縁系白質微細構造異常とTANDとの関連について検討を行った。

方法：大阪大学医学部付属病院でリクルートしたTSC群(19名)と健常群(24名)のDTI画像のFractional Anisotropy (FA) 値の2群間比較をTract-based spatial statistics(TBSS)で行った。TSC群のTAND行動得点とターゲット領域とした辺縁系白質(脳弓、分界条、鉤状束、帯状束)やその他の主要白質(脳梁膝部、上縦束、矢状層、内包前脚)のFA値/Mean Diffusivity(MD)値との関連も調べた。

結果：TBSSの結果、TSC群は健常群に比べて右半球の下前後頭束/上縦束/下縦束/鉤状束と脳梁膝部のFA値が有意に低下しており($p < 0.05$)、これらの白質と知能指数(IQ)や社会性には強い関連がみられた。不安、攻撃性、自傷行為などの情緒・行動面の問題やASD特性は辺縁系の白質(脳弓、分界条)や内包前脚と関連していた。

結論：TSCにおける辺縁系を含む白質微細構造の異常とTANDには有意な関連があった。TANDは皮質-皮質下を連結する神経回路のネットワーク障害として、白質神経線維のコネクティビティ異常により起こっている可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (佐 藤 明 美)			
	(職)		氏 名
論文審査担当者	主 査	教授	友田 明美
	副 査	教授	平野 好幸
	副 査	准教授	毛利 育子

論文審査の結果の要旨

論文題目

Abnormal White Matter Microstructure in the Limbic System IS Associated With Tuberous Sclerosis Complex-Associated Neuropsychiatric Disorders

(結節性硬化症関連神経精神症状と大脳辺縁系白質微細構造異常との関連)

今回、審査の対象となった論文の要旨は以下の通りである。

目的：結節性硬化症(Tuberous sclerosis complex ; TSC)は遺伝子変異(TSC1/TSC2)によりmTOR pathwayの過剰亢進が起こり、全身の様々な器官に過誤腫が生じる疾患である。主な神経症状にはてんかんや結節性硬化性関連神経精神症状(TSC-associated neuropsychiatric disorders; TAND)があるが、TANDと関連する特定の脳領域は不明である。TSCのDTI先行研究には、脳梁と神経学的症状との関連についての報告が多く、辺縁系白質と情緒・行動面との関連を検討したものはない。本研究ではDiffusion tensor imaging(DTI)を用いてTSC被験者の辺縁系白質微細構造異常とTANDとの関連について検討を行った。

方法：大阪大学医学部付属病院でリクルートしたTSC群(19名)と健常群(24名)のDTI画像のFractional Anisotropy (FA) 値の2群間比較をTract-based spatial statistics(TBSS)で行った。TSC群のTAND行動得点とターゲット領域とした辺縁系白質(脳弓、分界条、鉤状束、帯状束)やその他の主要白質(脳梁膝部、上縦束、矢状層、内包前脚)のFA値/Mean Diffusivity(MD) 値との関連も調べた。

結果：TBSSの結果、TSC群は健常群に比べて右半球の下前後頭束/上縦束/下縦束/鉤状束と脳梁膝部のFA値が有意に低下しており($p < 0.05$)、これらの白質と知能指数(IQ)や社会性には強い関連がみられた。不安、攻撃性、自傷行為などの情緒・行動面の問題やASD特性は辺縁系の白質(脳弓、分界条)や内包前脚と関連していた。

結論：TSCにおける辺縁系を含む白質微細構造の異常とTANDには有意な関連があった。TANDは皮質-皮質下を連結する神経回路のネットワーク障害として、白質神経線維のコネクティビティ異常により起こっている可能性が示唆された。

以上のように、本研究はDTIを用いてTSC被験者の辺縁系白質微細構造異常とTANDの関連を示し、今後のTSC患者のTAND評価やmTOR阻害剤治療による認知や行動面の変化の評価に新たな展開をもたらすものとして、学位の授与に値すると評価した。